

16/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007640511

WPI Acc No: 1988-274443/\*198839\*

XRAM Acc No: C88-122237

XRPX Acc No: N88-208379

Filler for liq. chromatography - comprises carrier and high polymer substance e.g. poly(n-benzyl-2- hydroxyethoxycarbonylmethyl) acrylamide

Patent Assignee: SHIMADZU SEISAKUSHO KK (SHMA )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 63200060	A	19880818	JP 8732384	A	19870216	198839 B

Priority Applications (No Type Date): JP 8732834 A 19870216; JP 8732384 A 19870216

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 63200060	A		4		

Abstract (Basic): JP 63200060 A

The filler for liq. chromatography consists of a carrier consisting of silica gel or porous glass and high polymer substance selected from a fp. consisting of poly(N-(benzyl-2-hydroxy ethoxycarbonylmethyl) acrylamide) and a 2-acrylamide -3-phenylpropionate and 2-hydroxyethyl acrylate having chemical bond with the carrier.

The filler is pref. dispersed in a suitable dispersion medium such as chloroform-methanol (1:1) and packed under a pressure of 300 kgf/cm, forming a column for liq. chromatography.

ADVANTAGE - In the filler, a substance with good activity of optical resolution is toughly bound with a carrier by chemical bond, consequently the filler is has good pressure resistance and sepn. of enantiomer even in liq. chromatography under high pressure. The filler exhibits sharp peaks and retains excellent characteristics for long period. The time for sepn. is short. The filler is excellent esp. as filler for high performance liq. chromatography.

0/0

Title Terms: FILL; LIQUID; CHROMATOGRAPHY; COMPRISE; CARRY; HIGH; POLYMER; SUBSTANCE; POLY; N; BENZYL; ACRYLAMIDE

Index Terms/Additional Words: BENZYL; ETHOXY; HYDROXY; CARBONYL; METHYL

Derwent Class: A14; A89; J04; S03

International Patent Class (Additional): B01D-015/08; B01J-020/26;

G01N-030/48

File Segment: CPI; EPI

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑬ 公開特許公報(A)

昭63-200060

⑨ Int. Cl.<sup>4</sup>

G 01 N 30/48  
B 01 D 15/08  
B 01 J 20/26

識別記号

庁内整理番号

L-7621-2G  
6953-4D  
L-6939-4G

④ 公開 昭和63年(1988)8月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 液体クロマトグラフィ充填剤

⑮ 特 願 昭62-32834

⑯ 出 願 昭62(1987)2月16日

⑰ 発 明 者 端 裕 樹

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社島津製作所三条工場内

⑰ 出 願 人 株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

⑱ 代 理 人 弁理士 武石 靖彦

# 明 細 書

## 1. 発明の名称

液体クロマトグラフィ充填剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) シリカゲルまたは多孔質ガラスからなる担体と、該担体に対して化学結合を有するポリ(N-(ベンジル-2-ヒドロキシエトキシカルボニルメチル)アクリルアミド)、およびエチル 2-アクリルアミド-3-フェニルプロパネートと 2-ヒドロキシエチルアクリレートとの共重合体からなる群より選ばれた高分子物質とからなることを特徴とする液体クロマトグラフィ充填剤。

## 3. 発明の詳細な説明

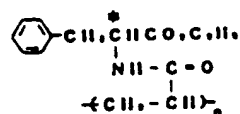
### 産業上の利用分野

本発明は、液体クロマトグラフィ用の充填剤に関する。さらに、詳しくは光学分割操作に用いられ、特に HPLC 用として優れた充填剤に関する。

### 従来の技術

液体クロマトグラフィ(Liquid Chromatography, LC)は複数の溶質が溶けた液体(移動相)を充

填剤(固定相)を詰めたカラムに通すことにより溶質と充填剤との物理的または化学的な相互作用により溶質を分離する方法である。かかる液体クロマトグラフ用の充填剤として Gottfried Blaschke は ポリ[N-(ベンジルエトキシカルボニルメチル)アクリルアミド]:



を用い、利尿剤ベンゾチアジジン類、オキサザネスホリン骨格を有する抗がん剤など数多くのキラルな生理活性物質の光学分離が可能であることを報告している(G. Blaschke, Journal of Liquid Chromatography, 9 (2 & 3), 341-368(1986))。

このポリマーはアクリルアミドに過量の増量剤(1,2-エタンジオールジアクリレート)を加えて錯重重合を行ない三次元的な網目構造を有するポリマービーズを合成したものであり、これを 50-100 μm に分離し、2-3 気圧の低圧でカラ

ムに充填して液体クロマトグラフ用カラムとして  
いる。

#### 発明が解決しようとする問題点

かかる充填剤を用いたカラムでは様々な生理活性物質の化学分離が行ない得るが、充填剤としてポリマーそのものを用いており、耐圧性が低く高圧下での操作を行なうことはできない。したがって、移動相を高速度で過液できないため得られたクロマトグラムのピーク幅が広がり、分離に要する時間が非常に長くなる。

一方、従来より、高圧用の充填剤として様々な物質を担体に担持させたものがあるが、これらはいずれも担体との物理的な結合によるものであり担体から剥離しやすく充填剤としての寿命が短い。

本発明はかかる事情に鑑みなされたものであり、特にHPLC (High Performance Liquid Chromatography、カラム圧 100 kgf/cm<sup>2</sup> 以上) 用として高圧下に長寿命を有する耐圧性を備えており、シャープなピークおよび処理時間の短縮をはかり得る充填剤を提供することを目的とするもの

2-アクリルアミド-3-フェニルプロパナート(2)を得る。これをα-キモトリプシンを用いて加水分解し、対応するカルボン酸(3)を得る。無水テトラヒドロフラン中、エチレングリコールおよびジシクロヘキシルカルボジイミドを加え、室温で攪拌し、これに前記カルボン酸(3)の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下する。反応後、不溶物を濾過により取り除く。母液を濃縮し、カラムクロマトグラフにより精製し2-ヒドロキシエチル-2-アクリルアミド-3-フェニルプロパナート(4)を得る。得られたエステル(4)の溶液に架橋剤および重合開始剤を加えて重合を行なう。得られたポリマービーズを濾取し、洗浄、乾燥してポリ〔N-(ベンジル-2-ヒドロキシエトキシカルボニルメチル)アクリルアミド〕(5)を得る。

つぎに得られたポリマー(5)を担体に化学的に結合させる。例えば、シリカゲルの場合は市販のアミノプロピル型のシリカゲルを無水テトラヒドロフランに懸濁し、これに無水テトラヒドロ

である。

#### 問題点を解決するための手段

本発明は、シリカゲルまたは多孔質ガラスからなる担体と：該担体に対して化学結合を有するポリ〔N-(ベンジル-2-ヒドロキシエトキシカルボニルメチル)アクリルアミド〕、およびエチル 2-アクリルアミド-3-フェニルプロパナートと2-ヒドロキシエチルアクリレートとの共重合体からなる群より選ばれた高分子物質とからなることを特徴とする液体クロマトグラフィ充填剤を提供するものである。

つぎに、本発明をさらに詳しく説明する。本発明充填剤の担体としてはシリカゲル、または多孔質ガラスが挙げられる。

該担体に担持されるポリ〔N-(ベンジル-2-ヒドロキシエトキシカルボニルメチル)アクリルアミド〕は後記反応式(A)および(B)のごとくして得ることができる。

L-フェニルアラニン エチルエステル(1)の溶液にアクリル酸クロリドを反応させ、エチル

ランに溶解しポリマー(5)を加え、さらに少量の4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナートを用水でポリマー(5)とシリカゲルとを化学結合させ目的の充填剤(6)を合成する。

また、多孔質ガラスを担体とする場合は、3-アミノプロピルトリエトキシシランで処理することによりアミノプロピル型の多孔質ガラスとし、前記と同様の方法によりポリマーと化学結合し目的の充填剤を合成する。

なお、エチル 2-アクリルアミド-3-フェニルプロパナートと2-ヒドロキシエチルアクリレートとの共重合体も前記と同様の方法によりシリカゲルまたは多孔質ガラスと化学結合を行ない目的の充填剤を合成する。

かくして、得られた充填剤をクロルホルム：メタノール=1：1などの適当な分液媒に分散し、300 kgf/cm<sup>2</sup>の所定の圧力下に充填し、液体クロマトグラフィ用のカラムを得る。

#### 作用

本発明の充填剤は、化学分離能に優れた物質が

化学結合により強固に担体に結合される。

#### 実施例

つぎに本発明充填剤の製造方法を後記反応式(A)および(B)を参照し、実施例によりさらに具体的に説明する。

#### 実施例1

L-フェニルアラニン エチルエステル(1) 19.3g(0.1mol)を 250mlトルエンに溶かし、炭酸ナトリウム12.5g(0.1mol)の飽和水溶液を加え5℃以下に冷却する。アクリル酸クロリド(19.0g、0.1mol)およびL-ブチルピロカテコール(100mg)のトルエン溶液50mlを攪拌しながら滴下する。5℃で1時間攪拌し、ついでトルエン層を取り出し、2N硫酸、2N水酸化ナトリウム、水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥する。トルエンを留去し石油エーテルから再結晶して、エチル 2-アクリルアミド-3-フェニルプロパネート(2)を得る。得られた結晶5gをpH 8.0、10 mMリン酸緩衝液1ℓに懸濁し、500 mgのα-キモトリプシンを用いて室温で加水分解し対

クリルアミド(5)を得る。

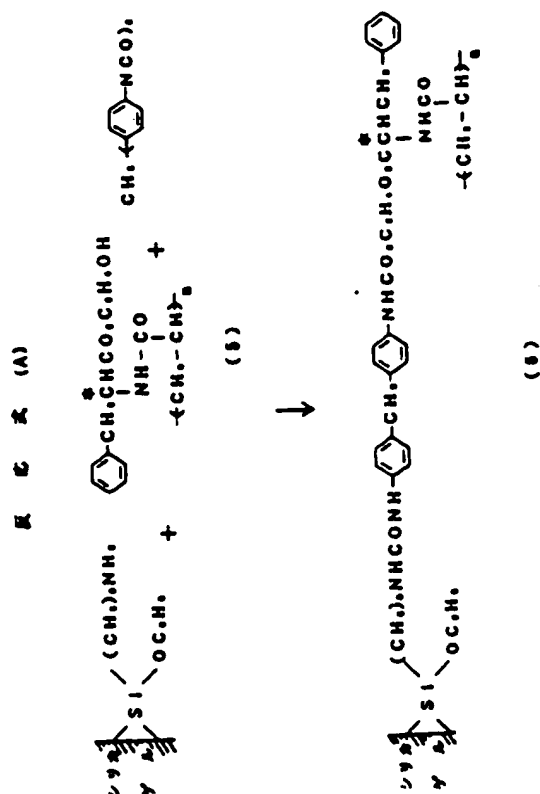
つぎに得られたポリマー(5)をシリカゲルに化学的に結合させる。市販のアミノプロピル型のシリカゲルを無水テトラヒドロフランに懸濁し、これに無水テトラヒドロフランに溶解しポリマー(5)を加え、さらに少量の4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナートを用いてポリマー(5)とシリカゲルとを化学結合させ目的の充填剤を合成した。

この充填剤をメタノール：クロロホルム = 1：1に懸濁させ、メタノールを溶媒として 300 kgf/cm<sup>2</sup> で定圧充填して液体クロマトグラフィー用のカラムを得た。

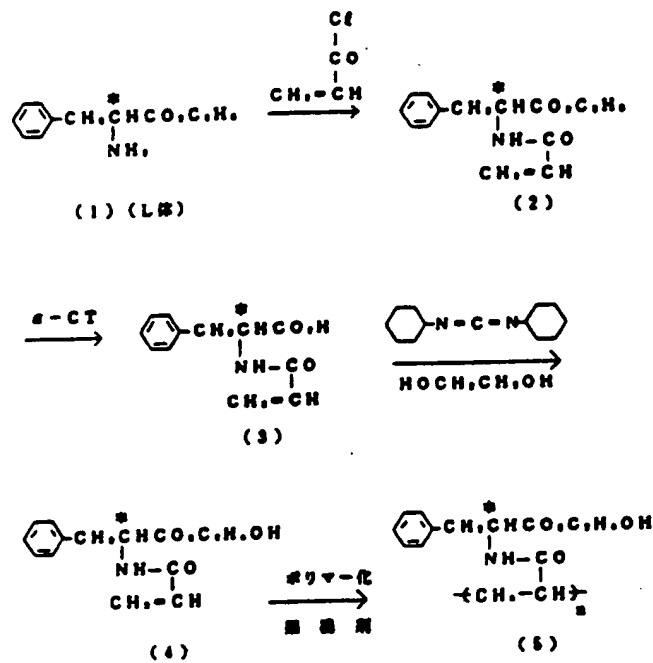
#### 実施例2

前記のエチル 2-アクリルアミド-3-フェニルプロパネート(2)と2-ヒドロキシエチル アクリレートから、公知の重合法により共重合体を合成し、ついで前記実施例1と同様の方法でシリカゲルに担持を行ない目的の充填剤を合成した。

応するカルボン酸(3)を得る。100 mlの無水テトラヒドロフラン中、エチレングリコール5g(0.08mol)およびジシクロヘキシルカルボジイミド12.4g(0.06mol)を加え、室温で攪拌し、これに前記カルボン酸(3)10g(0.06mol)の無水テトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下する。5時間室温で攪拌し、不溶物を濾取する。母液を蒸留し、カラムクロマトグラフィにより精製し2-ヒドロキシエチル 2-アクリルアミド-3-フェニルプロパネート(4)を得た。得られたエステル(4)10g(47.8mmol)をトルエン(17ml)および5%ポリビニルアルコール水溶液(197ml)からなる溶液に懸濁させ、これに架橋剤1,2-エタンジオールアクリレート0.81g(4.78mmol)およびラジカル開始剤アゾイソブチロニトリル70mgを加えて 300 r.p.m.にて窒素雰囲気下攪拌する。80℃に昇温し5時間攪拌する。得られたポリマービーズを濾取し、熱水、メタノール、トルエン、石油エーテルで順次洗浄、乾燥してポリ(N-(ベンジル-2-ヒドロキシエトシキカルボニルメチル)ア



反 式 (B)



発明の効用

本発明の充填剤は、光学分離能の優れた物質を化学結合を用いて固体に強固に結合しているため、高圧下の液体クロマトグラフィーにあっても耐圧性に優れ、シャープなピーク、優れたエナンチオマーの分離能を有し分離に要する時間が短く、長期にわたり良好な性能を保持する。

特許出願人 株式会社 島津製作所  
代理人 弁護士 武石 和彦